



## PIERWOTNA HIPEROKSALURIA TYPU 1- CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Primary hyperoxaluria type 1- clinical characteristics  
and new therapeutic options



Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Przemysław Sikora –  0000-0002-5698-6863

**Streszczenie:** Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) to genetycznie uwarunkowana, ultraradka choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Jej powodem są mutacje genu AGXT kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksysomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT). Skutkiem jest zaburzenie metabolizmu glioksalanu prowadzące do wątrobowej nadprodukcji szczawianu i jego nadmiernego wydalania z moczem (hiperoksalurii). W większości przypadków choroba ujawnia się w okresie dzieciństwa jako nawracająca kamica moczowa szczawianowo-wapniowa (CaOx) i/lub nefrokalcynoza. W następstwie prowadzi do rozwoju nefropatii szczawianowej, postępującej przewlekłej choroby nerek (PChN) i ostatecznie ich schyłkowej niewydolności. Obniżenie klirensu nerkowego skutkuje oksalozą – układową chorobą spowodowaną wielonarządowym gromadzeniem CaOx. Do niedawna jedyną metodą leczenia przyczynowego był przeszczep wątroby, zazwyczaj wykonywany równocześnie z przeszczepem nerki u pacjentów, którzy osiągnęli stadium 4-5 PChN. Stosowane metody leczenia zachowawczego (obfite pojenie, zasadowe cytryniany, dieta ubogoszczawianowa), jak również terapia pirydoksyną, są niestety mało skuteczne u większości chorych. Dlatego przełomem stało się dopuszczenie do leczenia lymazyranu – leku opartego na technologii interferencji RNA. Celem jego działania jest wyłączenie kluczowego enzymu metabolizmu glioksalanu – oksydazy gliokolanowej, a w efekcie zmniejszenie wątrobowej syntezy szczawianu. Ta innowacyjna terapia daje uzasadnioną nadzieję na skuteczne leczenie, a w szczególności może zastąpić potrzebę przeszczepu wątroby u pacjentów z PH1.

**Abstract:** Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is an ultrarare, autosomal recessive metabolic disorder caused by mutations of the AGXT gene, encoding the liver specific peroxisomal enzyme, alanine:glyoxalate aminotransferase (AGT). It disturbs the glyoxalate metabolism and leads to hepatic overproduction of oxalate and its increased urinary excretion (hyperoxaluria). In majority of cases, first symptoms are observed during childhood as recurrent calcium-oxalate (CaOx) urolithiasis and/or nephrocalcinosis causing oxalate nephropathy, progressive chronic kidney disease (CKD) and end stage renal failure. Decreased renal clearance leads to oxalosis- systemic disease caused by multiorgan CaOx deposition. Until recently, the liver transplantation (LT) was the only causative therapy, performed usually parallel with the kidney transplantation in patients who reached CKD stage 4-5. Unfortunately, symptomatic treatment (hyperhydration, alkali citrate, low oxalate diet) as well as pyridoxine therapy are not satisfactory in majority of patients. The approval of lumasiran- the new orphan drug based on the RNA interference seems to be a breakthrough in PH1 treatment. It silences glycolate oxidase- the key enzyme of glyoxalate metabolism and therefore decreases hepatic oxalate synthesis. This innovative strategy gives a reasonable hope for an effective treatment and may replace the necessity of the LT in patients with PH1.

**Słowa kluczowe:** pierwotna hiperoksaluria typu 1, obraz kliniczny, leczenie, innowacyjne terapie.

**Keywords:** primary hyperoxaluria type 1, clinical course, treatment, innovative therapies.

DOI 10.53301/lw/161924

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.03.2023

Zaakceptowano do druku: 06.03.2023

**Autor do korespondencji:**

Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny  
w Lublinie, ul. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin

e-mail: przemyslaw.sikora@umlub.pl

tel.: +48 817185470

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (PH1) (MIM #259900) to monogenowa choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w przebiegu której dochodzi do endogennej nadprodukcji szczawianu i następowego ekscesywnego wydalania tej substancji z moczem czyli hiperoksalurii. Przyczyną PH1 są mutacje genu

AGXT (2p37.3) kodującego specyficzny dla hepatocytów peroksysomalny enzym – aminotransferazę alaninowo-glioksalanową (AGT) [1-3]. W zależności od typu mutacji, których dotychczas zidentyfikowano ponad 200, dochodzi do całkowitego lub częściowego braku aktywności AGT. W tym ostatnim przypadku może to

wynikać z nieprawidłowej, mitochondrialnej lokalizacji enzymu (*mistargeting*). Powstała enzymopatia zaburza wątrobowy metabolizm glioksalanu i skutkuje nadprodukcją szczawianu w tym narządzie [4]. Do podobnych następstw metabolicznych prowadzą również dwa inne dotychczas poznane typy pierwotnej hiperoksalurii (PH2 i PH3), jednak wynikają one z mutacji innych genów: odpowiednio *GRHPR* oraz *HOGA1*, kodujące specyficzne dla nich białka enzymatyczne – reduktazę glioksalanową/reduktazę hydroksypirogronianową (*GRHPR*) oraz aldolazę 4-hydroksy - 2-oksoglutaranu (*HOGA*) [1-3].

PH1 jest chorobą ultrarazadką o zróżnicowanej geograficznie epidemiologii. Stanowi najczęstszy typ spośród pierwotnych hiperoksalurii, odpowiadając za około 80% przypadków [1, 2, 5]. Zapadalność na PH1 w krajach zachodnioeuropejskich i USA szacowana jest na ok. 1:120.000 żywych urodzeń, a chorobowość – na 1-3 przypadki na 1 milion populacji. Choroba wydaje się częściej występować w niektórych krajach Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej [1, 2, 5]. W Polsce w ostatnich 25 latach zidentyfikowano 15 chorych z PH1, co sugeruje znacznie mniejszą zapadalność na tę chorobę w porównaniu do powyższych statystyk. Nie można jednak wykluczyć istnienia niezdiagnozowanych przypadków [6].

### Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się najczęściej w okresie dzieciństwa pod postacią nawracającej, często obustronnej kamicy moczowej szczawianowo-wapniowej i/lub nefrokalcynozy (NK), będącymi bezpośrednimi następstwami hiperoksalurii. Objawy obejmują więc epizody kolki nerkowej, którym towarzyszy krwinkomocz, rzadziej jałowa leukocyturia lub infekcje dróg moczowych. Odkładanie się kryształów szczawianów wapnia w tkance śródmiąższowej nerek prowadzi do rozwoju nefropatii szczawianowej, przewlekłej choroby nerek (PChN) i ostatecznie ich schyłkowej niewydolności (SNN), co ma miejsce najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Niekiedy ten dramatyczny scenariusz obserwuje się już u niemowląt (*infantile oxalosis*) lub dopiero w późnym wieku dorosłym [1, 2, 7]. Szacuje się, że PH1 odpowiedzialna jest za około 1% przypadków pediatrycznych leczonych nerkozastępczo w krajach zachodnich. Obniżenie filtracji kłębuszkowej < 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> p.c. skutkuje istotnym obniżeniem klirensu szczawianu, przesyleniem nim osocza, krystalizacją szczawianu wapnia i jego pozanerkową depozycją, głównie w kościach, stawach, skórze, układzie sercowo-naczyniowym, siatkówce oraz obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Prowadzi to do wielonarządowego uszkodzenia tych tkanek, czyniąc z PH1 chorobę układową (oksalozę, szczawianicę). Stan ten objawia się głównie silnymi bólami kości i stawów, złamaniami patologicznymi, anemią oporną na erytropoetynę, owrzodzeniami skóry wskutek waskuliopatii, neuropatią obwodową, retinopatią, kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca oraz niewydolnością krążenia, co może być powodem zgonu [1, 2, 7].

### Diagnostyka

Podstawą powzięcia podejrzenia PH1 jest stwierdzenie podwyższonego, dobowego wydalania szczawianów z moczem, tj. > 0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup> p.c./24 h (> 45 mg/1,73

m<sup>2</sup> p.c./24 h), zazwyczaj jednak oksaluria przekracza 1 mmol/1,73 m<sup>2</sup> p.c./24 h (> 90 mg/1,73 m<sup>2</sup> p.c./24 h) [8, 9]. Dlatego ocena wydalania szczawianów z moczem powinna stanowić część metabolicznej ewaluacji wszystkich pediatrycznych przypadków kamicy moczowej i NK oraz nawracającej kamicy moczowej u dorosłych o niejasnej etiologii, zwłaszcza z towarzyszącą PChN. Wstępna ocena wydalania szczawianów z moczem, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, może opierać się na tzw. wskaźnikach kreatyninowych (iloraz stężenia szczawianu do kreatyniny) oznaczanych w pojedynczych, rannych porcjach moczu przy uwzględnieniu norm wiekowych [8, 9]. Należy pamiętać, że u chorych z PH1 i PChN w stadium > 3-4 wydalanie szczawianów z moczem może być już prawidłowe z powodu wspomnianego powyżej istotnie obniżonego klirensu nerkowego. W takich przypadkach pomocne może być oznaczenie poziomu szczawianów w osoczu, które w okresie SNN przekracza zazwyczaj 50 μmol/l [8, 9]. U chorych z PH1, w odróżnieniu od większości pacjentów z kamicy moczową, zwraca uwagę zazwyczaj niskie wydalanie wapnia z moczem wynikające z nadmiernej krystalizacji szczawianu wapnia. Niestety, również w naszym kraju wciąż jeszcze zdarzają się przypadki rozpoznania PH1 dopiero po utracie nerki przeszczepionej w wyniku „nawrotu” choroby podstawowej [6]. Obecnie podstawą rozpoznania PH1 jest badanie genetyczne, a najczęstszą mutacją ujawnianą w około 30% alleli genu *AGXT* jest mutacja c.508G>A (p.Gly170Arg) [10].

### Leczenie

Wczesne rozpoznanie PH1 ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia właściwego postępowania i zwiększa szansę na poprawę rokowań [8, 9]. U pacjentów z adekwatną diurezą podstawą jest obfita podaż płynów (> 2500-3000 ml/1,73 m<sup>2</sup> p.c.) rozłożona równomiernie w ciągu doby oraz przyjmowanie cytrynianu potasu (0,5-2 mEq/kg/24 h; 50-200 mg/kg/24 h; 3-4 x/dobę), co redukuje krystalizację szczawianu wapnia w moczu. U nosicieli niektórych typów mutacji, w tym wspomnianej już c.508G>A (p. Gly170Arg) oraz dodatkowo c.454T>A (p.Phe152Ile), istotną redukcję oksalurii można osiągnąć wskutek leczenia pirydoksyną (witamina B6) w typowej dawce 5 mg/kg/24 h (2 x/dobę) [9, 10]. Wynika to z katalitycznego wpływu pirydoksyny na aktywność AGT, zwłaszcza w sytuacji dyslokacji tego enzymu do mitochondriów. Warto pamiętać, że w zabiegowym leczeniu kamicy moczowej u pacjentów z PH1 preferowane są małoinwazyjne metody endoskopowe. Zaleca się unikanie zewnątrzustrojowej litotrypsji (ESWL) ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia miąższu nerkowego [11].

U chorych, którzy osiągnęli 4. stadium PChN zaleca się rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, czyli znacznie wcześniej niż w przypadku innych chorób prowadzących do SNN. Ma to na celu spowolnienie rozwoju układowej oksalozę. Niestety, klasyczne postępowanie dializacyjne nie eliminuje dostatecznie nadmiaru szczawianów, przy czym hemodializa jest nieco bardziej efektywna od dializy otrzewnowej. Dlatego proponowana jest zwiększona częstość i wydłużanie sesji hemodializacyjnych, najlepiej pod kontrolą poziomu szczawianów w osoczu, których przeddializacyjny poziom nie powinien przekraczać 30-45 μmol/l. W specyficznych sytuacjach klinicznych rekomendowane są natomiast ciągłe techniki leczenia

nerkozastępczego (CRRT – *continuous renal replacement therapy*) [8, 9]. Do niedawna postępowaniem z wyboru u pacjentów z PH1, którzy osiągnęli 4. stadium PChN, był równoczesowy, złożony przeszczep wątroby i nerki lub wyjątkowo – izolowany przeszczep wątroby u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją nerek własnych. Usunięcie własnej wątroby i zastąpienie jej przeszczepem przywraca prawidłowy metabolizm glioksalanu i hamuje postęp układowej oksalozy, w tym potencjalny nawrót nefropatii szczawianowej w graficie nerkowym. Zagrożeniem pozostaje jednak pula szczawianów zgromadzonych uprzednio w tkankach, która wymaga intensywnego oczyszczania przy pomocy CRRT, zwłaszcza w okresie okołoprzeszczepowym.

Dzięki postępowi biotechnologii w ostatnim czasie powstały nowe możliwości terapeutyczne leczenia PH1, co wpłynęło na modyfikacje istniejących dotychczas zaleceń [9].

### Nowe opcje terapeutyczne

Wydaje się, że przełomem w leczeniu PH1 stało się zastosowanie technologii opartych na interferencji RNA (RNAi) [12]. Zjawisko RNAi służy potranskrypcyjnemu wyciszeniu genów przez krótkie interferujące cząstki RNA, tzw. siRNA (*short interfering RNA*). Pełnią one rolę sondy rozpoznającej docelową sekwencję mRNA dla określonego białka, co umożliwia związanemu z nią kompleksowi białek RISC (*RNA induced silencing complex*) na enzymatyczną degradację mRNA. Ten odkryty ponad dwie dekady temu mechanizm regulacji ekspresji genów stał się inspiracją do tworzenia innowacyjnych terapii wielu chorób [13].

W przypadku PH1 technologia ta została użyta do badań nad zahamowaniem ekspresji wybranych enzymów metabolizmu glioksalanu, a ostatecznie redukcji endogennego powstawania szczawianu. Efektem tych działań było powstanie lumazyranu i nodazyranu- substancji o wysokim powinowactwie do komórki wątrobowej, których efektem jest degradacja mRNA dla określonego enzymu [14, 15].

Celem działania lumazyranu jest mRNA genu *HAO1* kodującego peroksisomalny enzym wątrobowy – oksydazę glikolanową (GO). Wyniki badań doświadczalnych prowadzonych na modelu zwierzęcym, a następnie prób klinicznych pozwoliły na dopuszczenie tego leku w listopadzie 2020 r. przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia pacjentów z PH1 [16].

Lumazyran (Oxlumo®) może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych. Podawany jest podskórnie w dawce i schemacie zależnym od masy ciała. U dzieci o masie ciała < 10 kg iniekcja odbywa się co miesiąc, a u dzieci > 10 kg i dorosłych początkowo co miesiąc przez 4 miesiące jako dawka nasycająca, a następnie podtrzymująco co 3 miesiące. W badaniach klinicznych wykazano, że w przebiegu leczenia dochodzi do ponad 60% redukcji oksalurii u pacjentów z PH1 i z eGFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (PChN 1.-3. stopnia), jak również do istotnego obniżenia osoczowego poziomu szczawianu u pacjentów z PH1 z zaawansowaną niewydolnością nerek, w tym

schyłkową, poddawanych dializoterapii. Nie stwierdzono przy tym istotnych skutków ubocznych [17-19].

W Polsce leczenie lumazyranem jest finansowane od 2022 r. ze środków Funduszu Medycznego w ramach dedykowanego programu lekowego dla chorych z PH1 i PChN 1.-3. stopnia. Obecnie leczonych jest 5 pacjentów, w tym 2 dzieci.

Celem działania nodozyranu jest z kolei mRNA dehydrogenazy mleczanowej A (LDHA) – cytozoluowego enzymu katalizującego przemianę glioksalanu w szczawian. Lek znajduje się w końcowej fazie badań klinicznych i wkrótce można spodziewać się jego rejestracji. Dotychczasowe obserwacje wskazują między innymi na redukcję wydalania szczawianów z moczem < 1,5-krotności górnej granicy normy u 81% pacjentów z PH1 i PChN 1 - 3 stopnia po 6 miesiącach leczenia oraz istotną redukcję osoczowego poziomu szczawianu u chorych dializowanych z PH1 [20, 21]. Ze względu na inny niż w przypadku lumazyranu punkt uchwytu glioksalanu w szlaku metabolicznym nodozyran mógłby być teoretycznie efektywny również w leczeniu pozostałych dwóch typów PH, jednak dotychczasowe wyniki badań klinicznych w odniesieniu do PH2 są niejednoznaczne [21].

Inną substancją budzącą nadzieję na rychłe zastosowanie w praktyce klinicznej w leczeniu PH1 jest styrypentol [22]. Jest to znany lek dedykowany leczeniu zespołu Draveta – ciężkiej lekoopornej postaci mioklonicznej padaczki niemowląt (SMEI – *severe myoclonic epilepsy of infancy*). Oprócz działania przeciwdrgawkowego, wynikającego głównie ze wzrostu poziomu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), styrypentol wydaje się hamować aktywność wspomnianego wcześniej izoenzymu dehydrogenazy mleczanowej – LDHA, co podobnie jak w przypadku nodazyranu czyni jego potencjalną użyteczność w leczeniu wszystkich typów PH. Jakkolwiek pojedyncze obserwacje budzą nadzieje, przynajmniej u pacjentów z PH1 w początkowych stadiach PChN, trwające obecnie badania kliniczne muszą ten efekt potwierdzić [23]. Niewątpliwie, biorąc pod uwagę wysokie koszty leków opartych na RNAi, leczenie styrypentolem mogłoby być interesującą opcją terapeutyczną.

### Podsumowanie

Pierwotna hiperoksaluria typu 1 jest unikalnym zaburzeniem metabolizmu wątrobowego glioksalanu prowadzącym do ciężkich powikłań wielonarządowych, w tym przede wszystkim uszkodzenia nerek. Niezwykle rzadkie występowanie i niecharakterystyczny przebieg choroby utrudniają postawienie wczesnego rozpoznania, a specyficzny patomechanizm utrudnia skuteczne leczenie. Nowe opcje terapeutyczne pozwalają mieć nadzieję na poprawę rokowania pacjentów, a przede wszystkim na uniknięcie potrzeby przeszczepu wątroby – jedynej dotychczas opcji efektywnego leczenia przyczynowego.

### Piśmiennictwo

1. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*, 2009; 75: 1264-1271
2. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 2013; 369: 649-658

3. Dindo M, Conter C, Oppici E et al. Molecular basis of primary hyperoxaluria: clues to innovative treatments. *Urolithiasis*, 2019; 47: 67-78
4. Fargue S, Bourdain CA. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i4-i8
5. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, et al. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique. Nephrol Dial Transplant*, 1995; 10 (Suppl 8): 3-7
6. Sikora P, Zaniew M, Grenda R et al. Still diagnosed too late and under-recognized? The first comprehensive report on primary hyperoxaluria in Poland. *Pol Arch Intern Med*, 2020; 130: 1053-1063
7. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J et al. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol*, 2011; 2011: 864580
8. Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30: 1781-1789
9. Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*, 2023; 19: 194-211
10. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*, 2015; 26: 2559-2570
11. Kohli H, Kurtz MP. Primary hyperoxaluria type 1: urologic and therapeutic management. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i14-i16
12. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, Webb DJ. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development-An introductory review. *Br J Pharmacol*, 2022 doi: 10.1111/bph.15972. Online ahead of print
13. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Review BioDrugs*, 2022; 36: 549-571
14. Bacchetta J, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1: novel therapies at a glance. *Clin Kidney J*, 2022; 15 (Suppl 1): i17-i22
15. Hoppe B, Martin-Higueras C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs*, 2022: 1077-1094
16. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs*, 2021; 81: 277-282
17. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*, 2021; 384: 1216-1226
18. Sas DJ, Magen D, Hayes W et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*, 2022; 24: 654-662
19. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis*, 2023; 81: 145-155
20. Hoppe B, Koch A, Cochat P, et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney Int*, 2022; 101: 626-634
21. Baum MA, Langman C, Cochat P, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int*. 2023; 103: 207-217
22. Letavernier E, Daudon M. Stiripentol identifies a therapeutic target to reduce oxaluria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020; 29: 394-399
23. Violier P, Boyer O, Berthaud R, Dorval G. Treatment with stiripentol in a patient with primary hyperoxaluria type 1: lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol*, 2022; 35: 1049-1051